

多発性硬化症の病理学的研究に従事して

名誉教授 調 輝 男

1. はじめに

自分の恩師は元九州大学神経内科教授、故黒岩義五郎先生 (Fig. 1) である。黒岩先生は東京大学第三内科 (沖中内科) から九州大学第二内科 (勝木内科) へ神経内科学を担当するため助教授として赴任してこられた。この頃、九州で大規模な炭坑爆発があり多数の一酸化炭素中毒患者を出したこともあり、昭和38年 (1963年) 日本で初めて黒岩先生を教授として九州大学に神経内科学教室が創設された。自分はインターンを終えて昭和39年 (1964年) 新設された神経内科学教室へ他の2名の同級生と一緒に一期生として入局した。入局後、研究を行うに当たって生理系、生化学系、病理系のどれを選ぶかといわれ、学生時代から興味を持ち病的状態を可視的に理解できる病理系を選択した。黒岩教授は東京大学第三内科時代から多発性硬化症の臨床的研究を行っており、九州大学神経内科でも多発性硬化症が教室のテーマの1つとなり自分がその病理学的側面を担当することになった。

2. わが国の多発性硬化症の臨床病理学的特徴



Fig. 1. 恩師の元九州大学神経内科教授、故黒岩義五郎先生

多発性硬化症は有病率が欧米の10万人対30～80人に比較してわが国では2～4人と少なく、まずはじめに自験剖検例の分析と文献例の検討からわが国の多発性硬化症の臨床病理学的特徴をまとめた^{1),2)}。臨床的特徴としては、1) 急性発症で、時に発熱を伴う、2) 視神経と脊髄障害が主、3) しばしばめまい、外眼筋麻痺、構音障害などの脳幹障害を伴う、4) 寛解と再燃を繰り返す、などがあげられ、病理学的には、1) 主に視神経と脊髄が侵される、2) 広範、融合性、軟化壊死性脱髄巣がみられ、経過が長引くと脊髄は萎縮する、3) しばしばシュワン細胞による末梢性髄鞘再生がみられる、4) 大脳、小脳、脳幹の、特に脳室周囲に比較的新鮮な脱髄巣が存在する、などがあることを指摘した。

しかし、わが国の多発性硬化症には以上のような臨床病理学的特徴を有する症例のほかきわめて多様性があり、欧米でみられる寛解再燃を示す典型的な Charcot 型の症例³⁾のほか、急性脳炎様の経過を示す Marburg 型の急性多発性硬化症⁴⁾、Devic 病型⁵⁾、脳腫瘍を思わせるような急性限局性多発性硬化症、さらには長期経過を示す一次性進行性多発性硬化症までさまざまである。Bruck ら⁶⁾は一次性進行性多発性硬化症の臨床的特徴として、1) 40歳以後の高齢の男女に等しく発症、2) 1年以上の慢性進行性経過を示し、予後不良、3) 脊髄に病変が生じやすく、臨床的に進行性痙攣性対麻痺を呈する、などをあげ、病理学的特徴としては、1) オリゴデンドログリアに原発性変性が存在し、オリゴデンドログリアの消失が著しい、2) 炎症所見は軽度だが、T細胞浸潤が長引く、3) 軸索

障害は軽度だがその障害は進行性である、ということあげている。われわれ⁷⁾も63歳男性で、脊髄および脳幹症状が慢性に進行し、34年の経過で死亡した一次性進行性多発性硬化症の症例を経験した。病理学的には大脳、小脳、脳幹、脊髄に境界明瞭な古典的な陳旧性脱髄巣が散在していた。同部は髄鞘およびオリゴデンドログリアは消失し、線維性グリオースがあり、軸索および神経細胞は保持されていた。一部に血管周囲性リンパ球浸潤が認められた。

3. シュワン細胞およびオリゴデンドログリアによる髄鞘再生

多発性硬化症は病理学的には髄鞘が破壊され、軸索は保持され、臨床的に寛解再燃が存在することが一番の特徴であり、寛解をきたす要因の1つに髄鞘の再形成があげられる。われわれの剖検例⁸⁾でもシュワン細胞による末梢性髄鞘再生はしばしば認められる所見であった。中枢神経内におけるシュワン細胞による末梢性髄鞘再生は、1) 比較的遷延例に多い、2) 主に脊髄の神経根付着部を中心に広範にみられ、脳幹にも神経根付着部や血管周囲にみられる、3) グリア限界膜が破壊された、広範な、壊死傾向の強い脱髄巣にみられる、4) グリオースの比較的少ない脱髄巣にみられる、などの特徴が存在する。

一方、オリゴデンドログリアによる中枢性の髄鞘再生が認められるのは限局性であるが(Fig. 2)⁹⁾、オリゴデンドログリアによる髄鞘再生の必要条件としては、1) 適切な量のオリゴデンドログリアないしオリゴデンドログリア前駆細胞が分裂増殖する、2) オリゴデンドログリアが移動し、突起を伸ばす、3) 突起が軸索に接着する、4) オリゴデンドログリアと軸索が相互作用を行う、ということがあげられる。シュワン細胞による髄鞘再生に比較してオリゴ

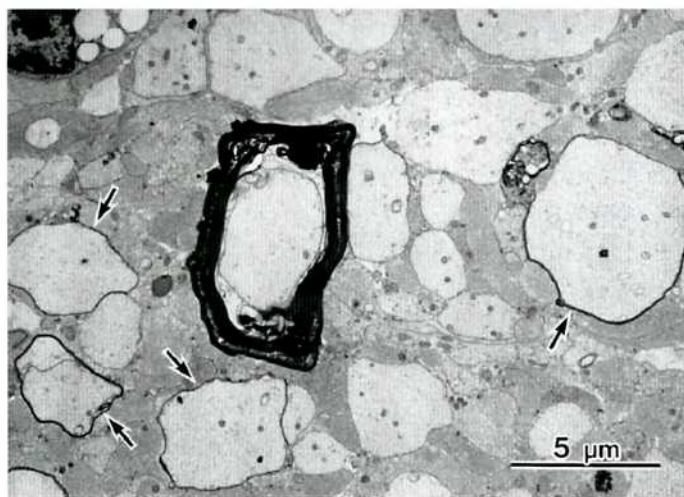


Fig. 2. 63歳女性。脊髄。オリゴデンドログリアによる薄い髄鞘再生がみられる(矢印)。中央左の太い髄鞘は既存の有髄神経。

デンドログリアによる髄鞘再生の困難さは、1) オリゴデンドログリアは障害に弱く、破壊されやすい、2) オリゴデンドログリアは分裂増殖の能力に乏しい、3) オリゴデンドログリアは1個で多くの髄節の髄鞘を形成する、4) オリゴデンドログリアと軸索との距離が離れている、5) グリア線維が軸索を取り巻きグリオースが再生を妨げる、6) オリゴデンドログリアは基底膜がなく、再生の足掛かりがない、7) 脱髄後再生を困難にするサイトカインなどの液性因子が形成される、などによる^{10), 11)}。

4. 実験的脱髄疾患

多発性硬化症における脱髄および髄鞘再生のメカニズムを知るためには実験的研究が必要になってくる。自分は昭和47年(1972年)川崎医科大学人体病理学教室に赴任してきて、多発性硬化症の実験的研究を始めた。

中枢神経系における実験的脱髄疾患には、1) 髄鞘構成成分に対する免疫反応を応用した実験的アレルギー性脳脊髄炎、2) 髄液バルボタージュ、脊髄温熱障害、脊髄圧迫など物理的障害による脱髄、3) マウス肝炎ウイルス脳内注入、タイラーウイルス脳内注入、コロナウイルス脳内注入、セムリキ森林ウイルス脳内注入などの感染性脱髄、4) リゾレシチン脊髄内注入、リゾフォスファチジルコリン注入、臭化エチジ

ウム脊髄内注入, ジフテリア毒素脊髄内注入, 低コレステロール剤腹腔内注入, シアン経口投与, クプリゾン経口投与などの中毒性脱髄などがある。われわれは特に実験的アレルギー性脳脊髄炎, 臭化エチジウム脊髄内注入, クプリゾン経口投与を行ったが, 臭化エチジウム脊髄内注入が一定の局所に脱髄と髄鞘再生を起こさせ, 形態学的観察が容易であることから, 臭化エチジウム脊髄内注入を多用した^{12), 13), 14), 15), 16)}。

われわれの行った臭化エチジウム脊髄内注入は, 材料としては12~17週齢 BALB/c 雄マウスを用い, 下部胸髄~腰部で一部椎弓切除を行い, マイクロピペット, マイクロインジェクターで0.1%臭化エチジウム0.5 μ l を後索内に注入した。注入後3, 6, 8, 10日, 2, 4, 8, 12週で灌流固定し, 光顕・電顕標本を作製し, 光顕的, 電顕的に観察した。その結果, 1) 臭化エチジウム注入後後索にアストロサイトの消失を伴う限局性の脱髄が誘導された, 2) 限局性脱髄は注入8日後にほぼ完成し, 10日後には髄鞘再生が観察され始めた, 3) 注入4週後には髄鞘再生はほぼ完了し, 破壊の著しい病巣中央部はシュワン細胞による末梢性髄鞘再生が観察され, 破壊の著しくない病巣辺縁部にはオリゴデンドログリアによる中枢性髄鞘再生がアストロサイトの増殖を伴って認められた, 4) 末梢性髄鞘再生と中枢性髄鞘再生の境界部では脱髄中枢性軸索にオリゴデンドログリアによる再生中枢性髄鞘とシュワン細胞による再生末梢性髄鞘が接して認められ, その各々の構造は正常構造に類似していた, 5) 再生中枢性髄鞘と再生末梢性髄鞘のランビエ絞輪部では, シュワン細胞の指状突起と中枢性髄鞘の辺縁ループが直接接するとき, アストロサイトが介在するときがあった, 6) アストロサイトはシュワン細胞

と隣接するとき基底膜を形成し, 移行部ではシュワン細胞の基底膜と連続してみられた, などの所見が得られた。

この髄鞘再生時, bFGF, TGF- β , IGF-I, IL-2, IL-6, PDGF, CNTFなどのサイトカインの働きがあることが推測されており, さらにわれわれは実験的脱髄および髄鞘再生時におけるIGF (insulin-like growth factor) の動態を検討した¹⁷⁾。その結果, 1) 脱髄と髄鞘再生の過程で, IGF-I mRNAの発現の増加がみられ, そのピークは注入8日後の脱髄期であった, 2) IGF-I mRNAの産生細胞は主にマクローファージ/ミクログリア系細胞であることが示唆された, 3) IGF-I受容体 mRNAの発現はごく僅かにしか検出できなかったが, 蛋白発現で増加がみられ, IGF-I受容体の発現調節は主に転写後の過程でなされている可能性が示唆された, 4) IGF-I受容体およびIGF-II受容体の発現は病巣部のマクローファージ/ミクログリア系細胞から病巣部周囲の細胞に広範に認められた, 5) IGF-Iの作用はIGF-I受容体とIGF-II受容体の両者を介している可能性が推測された, などの結果が得られ, 局所に産生されたIGFが髄鞘再生過程に何らかの役割を演じていることが示された。

5. おわりに

自分は多発性硬化症の臨床病理学的研究とそれを補うための実験的脱髄疾患の研究を行ってきた。この間ある程度の成果をあげることができたが, 研究の完成には, 今後, 多発性硬化症の治療法の確立が問題になる。特に実験的にはオリゴデンドログリアあるいはその前駆細胞ないし骨髄幹細胞を脱髄巣に注入移植し髄鞘再生を促す方法の確立と, 臨床的には脱髄巣にオリゴデンドログリアの再生を促し, 髄鞘再生をきたす薬物の開発が期待される¹⁸⁾。

文 献

- 1) 調輝男, 志田堅四郎, 村井由之, 他: 多発性硬化症疾患群の臨床病理学的研究- 3 剖検例を中心としたわが国の多発性硬化症疾患群の特徴に関する考察-. 精神神経誌 73: 397-412, 1971

- 2) Shirabe T : Clinical and pathological studies of multiple sclerosis in Japan. The Aetiology and Pathogenesis of the Demyelinating Diseases (ed by Shiraki H, Yonezawa T, Kuroiwa Y). Tokyo, Japan Science Press, 1976, pp 103 - 116
- 3) 米沢猛, 岡本一也, 川勝良昭 : 典型的多発性硬化症の剖検例. 神経進歩 11 : 757 - 763, 1967
- 4) Shirabe T, Kajikawa I, Higashi Y, et al. : Neuropathologic studies of acute multiple sclerosis mimicking acute encephalitis. Kawasaki Med J, 13 : 51 - 57, 1987
- 5) 調輝男, 井上尚英, 脇坂信一郎, 他 : 同一レベルの脊髓横断症状を繰り返し, 剖検で脊髓に重篤な変化がみられた多発性硬化症疾患群の1例. 脳神経 23 : 1575 - 1581, 1971
- 6) Bruck W, Lucchinetti C, Lassmann H : The pathology of primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 8 : 93 - 97, 2002
- 7) Shirabe T : A 63-year-old man presenting with a chronic progressive course of spinal cord and brainstem symptoms. Neuropathology 21 : 336 - 338, 2001
- 8) Shirabe T : Peripheral type remyelination in the spinal cord of a patient with multiple sclerosis. Kawasaki Med J 10 : 151 - 154, 1984
- 9) Shirabe T, Fushimi S, Morisada Y : Spinal cord lesions of multiple sclerosis. Neuropathology 17 : 52 - 57, 1997
- 10) 調輝男 : 多発性硬化症の病理学. 日本臨床 61 : 1280 - 1283, 2003
- 11) 調輝男 : 多発性硬化症の病理. Clin Neurosci 22 : 776 - 778, 2004
- 12) 伏見滋子, 森定ゆみ, 調輝男 : 臭化エチジウム脊髓内注入による実験的脱髄と髄鞘再生の形態学的研究. 川崎医学会誌 18 : 227 - 236, 1992
- 13) 伏見滋子, 東靖人, 森定ゆみ, 他 : 臭化エチジウム脊髓内注入による実験的脱髄病巣におけるミクログリアの動態. 川崎医学会誌 19 : 169 - 179, 1993
- 14) Shirabe T, Fushimi S : Experimental demyelination and remyelination induced by ethidium bromide. Electron microscopic findings of peripheral and central type remyelination. Brain Pathol 7 : 1362, 1997
- 15) Shirabe T, Fushimi S : Oligodendroglial reaction following ethidium bromide-induced demyelination. Brain Pathol 10 : 611, 2000
- 16) Fushimi S, Shirabe T : The reaction of glial progenitor cells in remyelination following ethidium bromide-induced demyelination in the mouse spinal cord. Neuropathology 22 : 233 - 242, 2002
- 17) Fushimi S, Shirabe T : Expression of insulin-like growth factors in remyelination following ethidium bromide-induced demyelination in the mouse spinal cord. Neuropathology 24 : 208 - 218, 2004
- 18) Muraro PA, Cassiani-Ingoni R, Martin R : Using stem cells in multiple sclerosis therapies. Cytotherapy 6 : 615 - 620, 2004